Aus dem Forschungsinstitut für klinische Pharmakologie
Berlin-Friedenau
Leiter: Dozent Dr. med. habil. H. Seel

Pharmakologische Untersuchungen über Juniperus communis L.

Beitrag zur Frage der Abortivwirkung der Wacholderbeeren.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Heinrich Leers
aus Karlsruhe in Baden

Tag der Promotion: 20. Juli 1940

VERLAG RUDOLPH PFAU, BERLIN NW 7, LUISENSTR. 21

M 167

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Stabsarzt Dr. Hans Seel
Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Stoeckel

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

*Juniperus communis**), der gemeine Wacholder, der zur Familie der Pinacéae und zur Unterfamilie der Cupressinae gehört, ist auf der Erde weit verbreitet. Man findet ihn in Europa, Asien, Nordafrika und Amerika. Der Wuchs des Wacholders ist in der Ebene und im Mittelgebirge meist strauchig, seltener finden sich kleine Bäume mit unregelmäßiger spitzkegelförmiger Krone. Im Hochgebirge ist Juniperus in der Form des alpinen Zwergwacholders vertreten, eine der in größten Höhen (bis 2500 m) vorkommenden Holzpflanzen Europas. Die Blüten des Wacholders sind zweihäuserig. Die männlichen Blüten tragen zahlreiche Staubgefäße und die weiblichen bestehen aus drei Fruchtschuppen mit Samenanlage. Die Entwicklung der Früchte dauert nach Kötter (1) drei Jahre; im ersten Jahr erfolgt die Bestäubung, im darauffolgenden Jahr die Befruchtung und Anlage der Frucht, und erst im dritten Jahr reifen die Beeren aus. Daneben gibt es eine abnorme Entwicklung im Laufe von zwei Jahren. Die reifen Beeren haben eine dunkelbraune Farbe, welche nach Lendner (2) durch die Einwirkung von Peroxyden und Peroxydasen auf Tannin und harzähnliche Substanzen in Gegenwart von Luftsauerstoff in den Zellen der Fruchtaußenseite hervorgerufen wird.

Im Volke wird bis heute den Wacholderbeeren mancherlei heilsame und kräftigende Wirkung zugeschrieben. Als Würze und als Räuchermittel zur Abwehr der Pest und anderer Seuchen wurden die Beeren viel verwendet (3). Auch der Glaube, daß die Beeren ein geeignetes Mittel bei Frauenkrankheiten seien, ist weit (z. B. in Schlesien) verbreitet (4).

Im Schrifttum werden die Wacholderbeeren schon früh als Heilmittel erwähnt. Hippokrates (5) verwandte sie bei zahl-

---

*) Machandelbaum in Niederdeutschland, Kranewitt in Oesterreich und Wechhalter in Schwaben. Im Althochdeutschen bedeutet Wechhalter der „Lebensfrische". Der botanische Name wird mit „Junior pario" (die jungen Beeren erscheinen, während die alten noch am Strauch hängen) erklärt.

reichen Heilanzeigen. Er empfiehlt die Wacholderbeeren nicht nur zur feuchten und trockenen Behandlung von Wunden und Fisteln, sondern vor allem auch bei verschiedenen Frauenkrankheiten.

So finden sich Wacholderbeeren bei seinen Verordnungen bei Fieber im Wochenbett, beim Versiegen der Milch, zur Geburtsbeschleunigung und bei Amenorrhoe. Im Wein abgekochter Wacholder soll für Spülungen geeignet sein. Von der heilsamen Wirkung des Wacholders und seiner Verwendung als Räuchermittel berichtet auch Dioskurides (6). Cato (7) erwähnt in seiner Schrift de re rustica, daß aus Wacholderbeeren ein Wein von stark harntreibender Kraft bereitet werde.

In Deutschland finden seit dem 12. Jahrhundert die Wacholderbeeren als Arzneimittel Verwendung. Die hl. Hildegard (8) rühmt sie als Heilmittel bei Lungenleiden, Fuchs (9) empfiehlt sie gegen Nierenleiden und Hüftweh, und Vogtel (10) spricht von guter Wirkung der Wacholderbeeren bei Amenorrhoe und Gelbsucht. Paracelsus (11) verordnete Wacholderbeeren mehrfach, so mit Hopfen, roter Minze und Wein zur Förderung der Verdauung sowie bei Nierensteinen, Gelbsucht und zur Wundbehandlung. Bock, Matthiolus und Weinmann (12) berichten von der vielseitigen Verwendbarkeit der Wacholderbeeren. v. Haller (13) hebt besonders ihren günstigen Einfluß auf die Verdauung bei Koliken und Flatulenz hervor. Dagegen verwendete in neuerer Zeit Hufeland (14) die Wacholderbeeren hauptsächlich in harntreibenden Tees bei Harnsteinen und Harnverhaltung. Auch Clarus, Osiander (15) und Kneipp (16) nennen die Wacholderbeeren als harntreibendes Mittel, verordnen sie aber auch bei schwachem Magen, Blähungen und Gallensteinen.

Lewin (17) warnt davor, die Wacholderbeeren während der Menstruation zu geben, da profuse Blutungen durch sie hervorgerufen werden könnten. Nach Johannessohn (18) kommt den Wacholderbeeren jedoch nur eine diuretische, aber keine andere, insbesondere keine Abortivwirkung zu.

Im deutschen Arzneibuch, 6. Ausgabe, sind Fructus Juniperi, Oleum Juniperi und Succus Juniperi inspissatus aufgeführt. Außerdem finden sich die Wacholderbeeren in den „Species diureticae". Auch in den Arzneibüchern anderer Länder sind die Wacholderbeeren in mancherlei Vorschriften enthalten, z. B. im schwedischen, schweizer und portugiesischen Arzneibuch. Im amerikanischen

Arzneibuch findet sich ein Spiritus Juniperi compositus (8 Teile Wacholderbeeröl, 1 Teil Kümmelöl, 1 Teil Fenchelöl, 1400 Teile Weingeist).

Die auch in der neuzeitlichen Heilkunde übliche Verwendung der Wacholderbeeren als harntreibendes Mittel hat vielfach Veranlassung gegeben, Untersuchungen über die Inhaltsstoffe und die Wirkung der Beeren anzustellen. So hat Freund (19) die Fructus juniperi auf ihre Inhaltsstoffe und ihre diuretische Wirkung untersucht. Unter Berücksichtigung früherer Untersuchungsergebnisse anderer Autoren macht Freund über die Zusammensetzung der Beeren folgende Angaben:

Wasser	24,5 %
Trockensubstanz	75,5 %
davon:	
Invertzucker	24,6 %
Proteinsubstanz	3,75 %
Rohfaser	20,8 %
Asche	2,46 %
ätherische Oele	1,34 %
Fett	10,06 %
wachsähnliches Fett	0,367%
Harz im alkoholischen Auszug	1,37 %
Harz im ätherischen Auszug	8,34 %
Ameisensäure	1,68 %
Juniperin	0,37 %
Essigsäure	0,75 %
Pentosane	6,0 %

Buttersäure fand Freund nur in alten, schon länger gelagerten Beeren.

Aehnliche Angaben über die Inhaltsstoffe der Wacholderbeeren finden wir bei Wehmer (20). Der Gehalt der Beeren an *ätherischem Oel* ist nach Wehmer recht verschieden und wechselt mit ihrer Herkunft. Italienische Beeren enthalten z. B. 1—2,6%, die deutschen Beeren 0,6—0,9%.

Das *ätherische Oel* ist nach übereinstimmenden Angaben von Wehmer und Freund meist linksdrehend und enthält in der Terpenfraktion *α-Pinen, Camphen, Cadinen* und *Terpineol,* ferner in kleinen Mengen einen *primären Alkohol* und Stoffe, die seinen charakteristischen Geruch bedingen, deren chemische Struktur aber

nicht näher bekannt ist. Das *Juniperin* wurde als amorphe dunkelbraune Substanz zum erstenmal im Dekokt von Steer (21) isoliert. Freund gewann das Juniperin aus dem ätherischen Extrakt, nachdem der Aether abdestilliert und der Rückstand mit heißem Wasser übergossen und noch heiß koliert worden war, durch Einengen im Vakuum. Beim Erkalten der Lösung fiel ein gelbes Pulver von bitterem Geschmack aus.

Besonders eingehend untersuchte Freund die Terpenfraktion des ätherischen Oels. Schon vor Freund hatten bereits italienische Autoren, Palazzo und Alinari (22), darauf aufmerksam gemacht, daß ein *Kohlenwasserstoff* von außerordentlich geringer Dichte vorhanden sei. Straub (23), der unabhängig von den Italienern gearbeitet hatte, ließ sich ein Verfahren patentieren, nach welchem er einen Kohlenwasserstoff von geringer Dichte darstellte, der in Dosen von 3 mg/kg die Diurese stark steigerte. Von diesen Untersuchungen ausgehend konnte Freund bei Diureseversuchen an männlichen Kaninchen zeigen, daß allein die Terpenfraktion des ätherischen Oeles diuretisch wirksam ist. Durch weiteres Zerlegen der Terpenfraktion des ätherischen Oeles fand Freund schließlich eine Substanz, die mit keinem der bisher bekannten Terpene identisch war und die er *Junen* nannte (Summenformel $C_{10}H_{16}$). Eine Konstitutionsformel konnte Freund nicht angeben, doch wurden durch Entfärben von Brom Doppelbindungen festgestellt. Das *Junen* ist außerordentlich wirksam, schon 0,07 gr rufen beim Menschen eine leichte Steigerung der Diurese hervor. Eine Schädigung der Nieren durch *Junen* konnte Freund nicht beobachten. Jedoch bewirkten Bestandteile des ätherischen Oeles, die nach Abtrennen der Terpenfraktion zurückblieben, eine Eiweißausscheidung und durch *Harzsäure* einen veilchenartigen Geruch des Urins, ohne daß dabei die Diurese gesteigert wurde.

Auch von anderer Seite wurden vor Freund Versuche über die harntreibende Wirkung der Wacholderbeeren durchgeführt. Douglas Cow (24) beobachtete an Hunden mit einer permanenten Blasenkanüle bei einheitlicher Kost von 500 gr feuchten und ungekochten Kaldaunen mit Extr. Bacc. Juniperi aquosus fluid. eine starke Steigerung der Diurese. Den Hunden wurde alle 10 Min. der Urin aus der Blase abgesaugt. Nach Gaben von 20 ccm Wacholderextrakt per os nahm bei diesen Versuchen die Diurese um 700% zu. Die Urinausscheidung war in der Zeit zwischen der 30. und

50. Minute nach Verabreichen des Mittels am stärksten. Bei *subkutaner* und *intravenöser* Darreichung fand Cow jedoch keine Wirkung des Wacholders.

Herre (25) konnte bei Reihenversuchen an Ratten die diuretische Wirkung des Wacholders beweisen. Er untersuchte verschiedene Arzneipflanzen und legte bei der Auswahl der Drogen zu seinen Versuchen die Einteilung von Meyer (26), der die diuretisch wirksamen Pflanzen nach Wirkstoffen ordnete, zu Grunde. Herre untersuchte daher je eine Pflanze aus der Gruppe der ätherischen Oele, der Saponine und der kieselsäurehaltigen Drogen. Den Ratten, die möglichst alle gleiches Gewicht hatten und mit Normalkost ernährt waren, wurde mit der Schlundsonde je 5 ccm Wasser oder die diuretische Substanz zugeführt. — Der Urin der Tiere wurde aufgefangen und über vier Stunden bei viertelstündlicher Kontrolle gemessen. Mit Wacholderbeertee (6,0/1000,0) erzielte er nur eine 20%ige Diuresesteigerung mit dem Höhepunkt der Ausscheidung nach 45 Min. Diese im Verhältnis zu der Beobachtung Cows geringe Wirkung der Wacholderbeeren erklärte Herre damit, daß in dem Tee das ätherische Oel nicht genügend zur Wirkung komme.

Uebereinstimmend mit Cow konnte Bonsmann (27) bei Versuchen mit *ätherischem* Oel an Mäusen eine bedeutend stärkere Wirkung des Wacholders feststellen. Er verabreichte das ätherische Oel per os und subkutan und beobachtete dabei eine sofortige Zunahme der Diurese. Mit einer Emulsion von Gummi arabicum und Oleum Juniperi, die intraperitoneal verabreicht wurde, trat dagegen die Wirkung erst nach einigen Tagen ein. Unter den von Bonsmann untersuchten ätherischen Oelen aus Levisticum, Petroselinum, Juniperus und dem, wahrscheinlich diuretisch indifferenten, Beifuß zeigte das Oleum Juniperi die stärkste Wirkung. Per os konnte bei den zu den Versuchen benutzten Mäusen eine Zunahme der Diurese von 70—145% erreicht werden, die bei intraperitonealer Gabe größer, bei subkutaner Verabreichung jedoch bedeutend kleiner war.

Vollmer und Giebel (28) bestätigten die diuretische Wirkung des Wacholders und beobachten gleichzeitig eine Steigerung der *Chlor-* und *Stickstoff*ausscheidung. Die diuretische Wirkung des Wacholders ist somit nach diesen Untersuchungen weitgehend geklärt und sichergestellt.

Auch die im Volk gerühmte kräftigende Wirkung des Wacholders scheint durch Versuche von C. A. Rojahn und E. Wirth (29),

die bei Fütterungsversuchen mit Wacholderextrakten eine sehr starke Gewichtszunahme bei Kaninchen gegenüber den Kontrolltieren beobachteten, bestätigt zu werden. Auch Klare (30) verwendet Wacholderbeermus mit Erfolg als Kräftigungsmittel für tuberkulöse Kinder. —

Eigene Versuche.

Nachdem durch die oben genannten experimentellen Untersuchungen die *diuretische Wirkung* der Wacholderbeeren als sichergestellt angenommen werden durfte, schien es uns nun von Interesse zu sein, festzustellen, ob auch die in der Volksmeinung wie in der Literatur vielfach geäußerte Ansicht einer Wirkung der Wacholderbeeren auf Darm und Uterus zu Recht besteht. Die Untersuchung dieser Frage erschien uns um so wichtiger, als die Wacholderbeeren in der Form der „Species diureticae" in der Praxis häufig Verwendung finden, und experimentelle Untersuchungen in Hinsicht auf eine Uterus- und Darmwirkung bisher nicht vorlagen.

Zur Verwendung gelangten bei den Versuchen folgende Zubereitungen der Wacholderbeeren, von denen die unter 1—3 genannten nach den Vorschriften des deutschen Arzneibuches (6. Ausgabe) hergestellt waren:

1. Infus . . . . . 10/100 und 20/100
2. Dekokt . . . . . 10/100 und 20/100
3. Alkoholischer Extrakt . . . . 10/100 und 20/100
4. Fluidextrakt (nach der Vorschrift des schweizer Arzneibuches zubereitet).
5. Oleum Juniperi (mit Gummi arabicum und physiologischer Kochsalzlösung emulgiert).

Beim Erkalten der Infuse, Dekokte und Extrakte, aus denen der Alkohol abgedampft und durch entsprechende Mengen aqua destillata ersetzt wurde, fiel regelmäßig ein gelbes, bitter schmeckendes Pulver aus, das auf dem Filter zurückblieb. Weiter entstanden beim Erkalten oder bei der Zugabe von kaltem destillierten Wasser eigenartige grüne Klumpen, die bei starkem Rühren wieder verschwanden. Das gelbe Pulver ist wahrscheinlich mit dem von Freund beobachteten (s. o.) identisch. Auch die grüne Masse, die sich beim Erkalten abscheidet, ist wohl mit der Substanz, die Freund nach Abdampfen des Aethers aus dem ätherischen Auszug erhielt, iden-

tisch und dürfte das Juniperin enthalten. Zu den Versuchen wurden die Zubereitungen isotonisch gemacht. Beim Fluidextrakt entsprach dabei 1,0 ccm des ursprünglichen Extraktes 2,0 ccm des zum Versuch vorbereiteten Extraktes.

Von Infus, Dekokt, alkoholischem Extrakt wurde Mäusen 0,1 bis 1,0 ccm subkutan verabreicht. Dabei zeigten auch die Tiere, welche mit den 20%igen Zubereitungen behandelt waren, keinerlei Reaktion.

Versuche am isolierten Darm und Uterus.

Insgesamt wurden 80 Versuche an isolierten Darm- und Uterusstücken von Mäusen und Ratten durchgeführt (Methode nach Kehrer (31)). Die isolierten Organe wurden in Ringerlösung aufgehängt und mit einem Schreibhebel verbunden. Durch die Ringerlösung, die im Wasserbad immer auf einer Temperatur von 37 bis 38° gehalten wurde, perlte dauernd ein gleichmäßiger Luftstrom durch. Das Gefäß mit der Suspensionsflüssigkeit enthielt 100 oder 200 ccm Ringerlösung. Während des Versuches konnte die Ringerlösung aus diesem Gefäß abgelassen und durch neue ersetzt werden, die im Wasserbad zuvor auf 38° erwärmt war. Dabei wurden Zufluß und Abfluß so geregelt, daß das Organ immer von Ringerlösung umspült blieb. Es gelang auf diese Weise, vollständig die mit Emulsion oder Extrakten vermischte Ringerlösung durch frische vorgewärmte Lösung zu ersetzen. Bei allen Versuchen wurde der gleiche Schreibhebel mit der gleichen Länge und möglichst gleicher Belastung verwendet.

A. Versuche am Mäusedünndarm.

Die Darmversuche wurden mit ungefähr 1—2 cm langen Dünndarmstücken durchgeführt und dabei nach der Methode von Kehrer nur die Tätigkeit der *Längenmuskulatur* aufgezeichnet. Es ergeben sich so auf der Kurve große periodische Kontraktionswellen, die von kleinen Pendelbewegungen überlagert sind.

1. Der *alkoholische Extrakt* zeigt bei allen Versuchen eine deutliche, anregende Wirkung auf die Tätigkeit der Darmmuskulatur. Die großen Kontraktionswellen, die zu Beginn der Versuche oft wenig ausgeprägt sind, und die Pendelbewegungen werden unter der Wirkung des Extraktes größer und lebhafter. Diese Wirkung beginnt meist kurz nach Zugabe von 1—2 ccm Extrakt zu 100 ccm

Suspensionsflüssigkeit und läßt sich durch neue Gaben zunächst weiter steigern. Nach gründlicher Ringerspülung wird die Tätigkeit der Darmmuskulatur in den meisten Fällen weniger lebhaft, und die periodischen Kontraktionen und die Pendelbewegungen werden kleiner. Abbildung Nr. 1 gibt die Kurve eines solchen Darmversuches wieder.

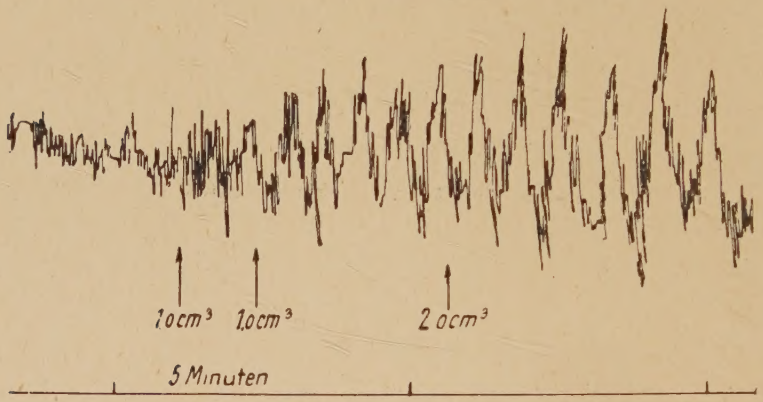

Abb. 1

Bei diesem Versuch sind die großen Kontraktionswellen zunächst kaum vorhanden, während die Pendelbewegungen im Original eine Größe von 7—10 mm erreichen. Nach einer Gabe von 1,0 ccm Extrakt wird die Peristaltik schon lebhafter, um nach einer weiteren Gabe noch zuzunehmen. Nun sind auch die großen periodischen Kontraktionen deutlich zu erkennen. Nach 3 Minuten wird durch eine erneute Gabe von 2,0 ccm Extrakt die Wirkung stärker ausgeprägt. Die großen Kontraktionen erreichen eine Größe von 48 mm und die kleinen Pendelbewegungen von 15 mm i. M. Ringerspülung erzeugt eine vorübergehende Tonuszunahme und ein Nachlassen der Peristaltik (auf der Abbildung nicht mehr wiedergegeben).

2. Die Versuche mit *Infusen* zeigen keine so deutlichen Ergebnisse wie die Versuche mit dem alkoholischen Extrakt. Es läßt sich jedoch auch bei diesen Versuchen in allen Fällen eine Erregung der Darmperistaltik nachweisen, die gewöhnlich bei Konzentrationen des Infuses von 2/100 in der Suspensionsflüssigkeit eintritt und durch Ringerspülung wieder beseitigt werden kann.

Sowohl bei den Versuchen mit dem alkoholischen Extrakt wie mit dem Infus zeigt sich, daß die Peristaltik sich nur bis zu der

Konzentration von 3—4% des Mittels in der Suspensionsflüssigkeit steigern läßt, danach aber durch weitere Gaben nicht mehr weiter gesteigert werden kann, ja sogar in einigen Fällen langsamer und kleiner wird. Nach einer Ringerspülung erholt sich der Darm auch in diesen Fällen rasch.

3. Der *Fluidextrakt* ruft ähnlich wie der alkoholische Extrakt und das Infus ebenfalls eine Steigerung der Peristaltik hervor. Es sind aber bei diesen Versuchen, die vorwiegend am Rattendarm durchgeführt wurden, geringere Konzentrationen ausreichend, um eine Wirkung zu erzielen. Bei der Mehrzahl der Versuche tritt unter der Wirkung des Fluidextraktes auch eine deutliche *Tonuszunahme der Muskulatur* ein. Durch gründliche Ringerspülung kann diese Wirkung des Extraktes wieder aufgehoben werden.

Abbildung 2 gibt die Kurve eines solchen Versuches mit Fluidextrakt wieder.

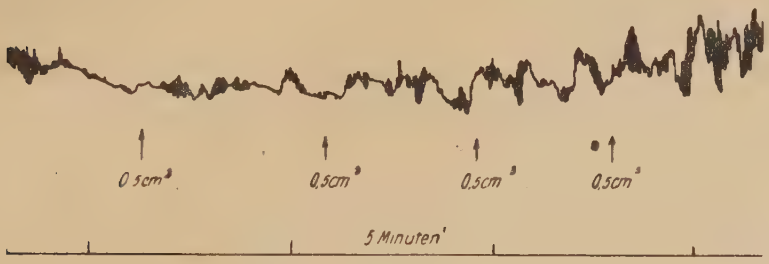

Abb. 2

Die Darmtätigkeit ist hier bei Versuchsbeginn sehr gering. Periodische Kontraktionen sind nicht vorhanden, und die Pendelbewegungen sind unregelmäßig und erreichen nur eine Höhe von 7 mm. Nach drei Gaben von je 0,5 ccm Extrakt auf 200 ccm Suspensionsflüssigkeit, im Abstand von 3 und 4 Min. gegeben, werden die periodischen Kontraktionen und Pendelbewegungen des Darmes ausgeprägt und lebhaft. Nach einer weiteren Gabe von 0,5 ccm wird diese Erscheinung deutlicher und der Tonus der Darm-Muskulatur nimmt etwas zu. Die Pendelbewegungen erreichen nun eine Größe von 12 mm und die ziemlich rasch aufeinander folgenden großen Kontraktionen eine solche von 20 mm.

4. Die *Emulsion* ist schon in recht kleinen Dosen wirksam. Hier wird jedoch, entgegen den bisher beschriebenen Beobachtungen bei Infusen und Extrakten, die Tätigkeit der Muskulatur nicht lebhafter. Trotz deutlicher Tonussteigerung treten die periodischen Kontrak-

tionen nicht mehr auf; sie werden sehr klein und bleiben zeitweise ganz aus. Diese Wirkung tritt bereits bei 2—4 Tropfen Emulsion auf 200 ccm Ringerlösung ein und läßt sich durch gründliche Ringerspülung beseitigen. Der Tonus nimmt ab und die Peristaltik bessert sich wieder. Bei einer kleinen Anzahl von Versuchen bleibt die Tonussteigerung aus, während die Pendelbewegungen und die periodischen Kontraktionen auch in diesen Fällen kleiner werden. — Diese Wirkung einer Emulsion zeigt Abbildung 3.

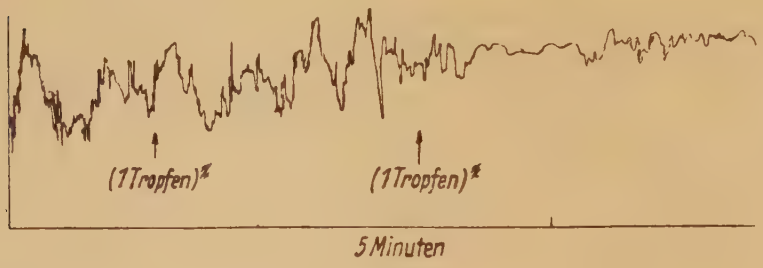

Abb. 3

Nach zwei Gaben von je 1 Tropfen Emulsion auf 200 ccm im Abstand von 4—5 Min. treten die zuvor deutlichen Kontraktionswellen nicht mehr auf. Der Tonus wird erhöht; es finden sich nur noch vereinzelte kleine Pendelbewegungen.

5. Bei allen Versuchen mit dem *Dekokt* läßt die Darmtätigkeit nach. Die in Abbildung 4 wiedergegebene Kurve zeigte diese Wirkung sehr deutlich.

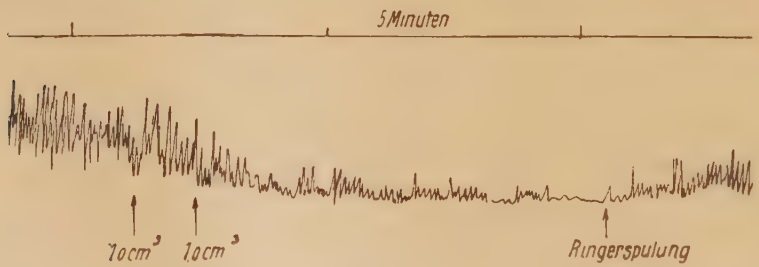

Abb. 4

Nach zwei Gaben von je 1 ccm Dekokt, die kurz nacheinander zu 100 ccm Ringerlösung zugegeben wurden, ist die Tätigkeit der Darmmuskulatur sehr gering. Nach einer Ringerspülung erholt sich der Darm; seine Tätigkeit wird lebhafter.

Die erregende Wirkung des alkoholischen Extraktes, des Fluidextraktes und des Infuses könnte ebenso wie die Wirkung des Dekoktes und der Emulsion auf dem Einfluß anorganischer Substanzen wie *Kalium* und *Kalzium* beruhen. Die Untersuchungen von Rosemann (32) über die Kalzium- und Kaliumwirkung am Rattendarm zeigen jedoch, daß die Wirkung sowohl des Kaliums wie des Kalziums anders verläuft als die oben beschriebene Wirkung der Wacholderextrakte. Rosemann konnte zeigen, daß kleine KCl-Dosen den Tonus der Darmmuskulatur senken, größere Dosen dagegen eine starke Tonussteigerung hervorrufen, welche durch Kalzium aufgehoben werden kann. Der Kalium- und Kalziumgehalt der Wacholderbeeren und der verwendeten Extrakte ist jedoch zu gering, um derartige Wirkungen hervorzubringen.

B. Versuche am Mäuse- und Ratten-Uterus.

Die Versuche wurden an Uterusteilen von Mäusen und Ratten durchgeführt. Es wurden dabei die beschriebenen Extrakte der Wacholderbeeren und die Emulsion aus Oleum Juniperi bei 18 Versuchen am Uterus der Maus und bei 31 Versuchen am Ratten-Uterus angewandt. Die Versuche am Mäuse-Uterus gelangten am *graviden* und *nicht graviden* Organ zur Durchführung, während bei Versuchen am Ratten-Uterus Organe, die sich im *Oestrus* oder *Interöstrus* befanden, sowie Organe kastrierter Tiere verwendet wurden.

Bei den *spontanen* Bewegungen des *Uterus* besteht nach Seel (33) eine Abhängigkeit von *Art* und *Alter der Tiere* und Zustand des Organes. Die Bewegungen des normalen Ratten-Uterus werden von Holste (34) beschrieben. Danach zeigt der Ratten-Uterus häufige, kräftige Kontraktionen mit geringen Pendelbewegungen. In der Schwangerschaft sind die Kontraktionen häufiger und unregelmäßiger; doch treten auch Tonusschwankungen auf. Der Mäuse-Uterus zeigt eine dem Ratten-Uterus sehr ähnliche Tätigkeit. Die Unregelmäßigkeit der Kontraktionen des graviden Uterus und die Tonusschwankungen machten die Beurteilung der Versuche am graviden Organ schwierig. Wie Seel (35) nachweisen konnte, reagiert der Uterus auch verschieden auf Adrenalin, je nach dem Stadium des hormonalen Zyklus. So antwortet der Uterus eines geschlechtsreifen Schweines zu Beginn des Corpusluteum-Stadiums auf Adrenalin mit einer starken Tonuszunahme, während im Anteoestrus auf Adrenalin nach einer starken Kontraktion eine Erschlaf-

fung erfolgt. Die großen Unterschiede in der Tätigkeit der Uterusmuskulatur machten es daher notwendig, bei unseren Versuchen das Funktionsstadium, in dem sich der Uterus befand, zu berücksichtigen.

Versuche am Mäuse-Uterus.

a) Der *alkoholische Extrakt* zeigt bei den Uterusversuchen keine so ausgeprägte erregende Wirkung auf die Muskulatur wie am Darm. Bei allen Versuchen werden jedoch die Kontraktionen der Muskulatur unter der Wirkung des Extraktes größer und die Pendelbewegungen seltener, so daß die großen Kontraktionen regelmäßiger aufeinander folgen. Die Wirkung beginnt bei einer Zugabe von 1 bis 3 ccm Extrakt auf 100 ccm Suspensionsflüssigkeit und kann durch weitere Gaben nur wenig gesteigert werden. Nach gründlicher Ringerspülung läßt diese Wirkung nach; es treten von neuem Pendelbewegungen auf, und die Kontraktionen werden kleiner und erfolgen nicht mehr ganz regelmäßig.

Der *gravide* Uterus zeigt gegenüber dem *nicht schwangeren* im allgemeinen keine Unterschiede, jedoch tritt die Wirkung, insbesondere in der ersten Hälfte der Gravidität, schon bei geringeren Konzentrationen (1/100) der Extrakte ein. — In der zweiten Hälfte der Gravidität war eine Wirkung der Extrakte infolge der großen Unregelmäßigkeit der Uteruskontraktionen kaum zu erkennen.

Abbildung 5 zeigt die beschriebene Wirkung.

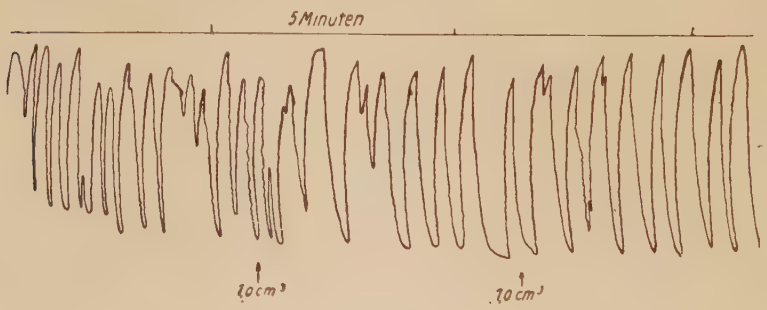

Abb. 5

Die Kontraktionen werden hier im Verlauf des Versuches nur wenig größer, aber schon nach einer Gabe von 1,0 ccm Extrakt auf 100 ccm werden die Pendelbewegungen seltener, um nach weiteren 1,0 ccm 5 Min. später ganz auszubleiben. Gleichzeitig nimmt die Größe der Kontraktionen zu. Nach Ringerspülung treten die Pendelbewegungen erneut auf (in der Abbildg. nicht mehr wiedergegeben).

b) Das Wacholderbeer-*Infus* ruft am *nichtschwangeren Uterus* nur eine zum Teil vorübergehende Tonussteigerung hervor (siehe Abbildung 6).

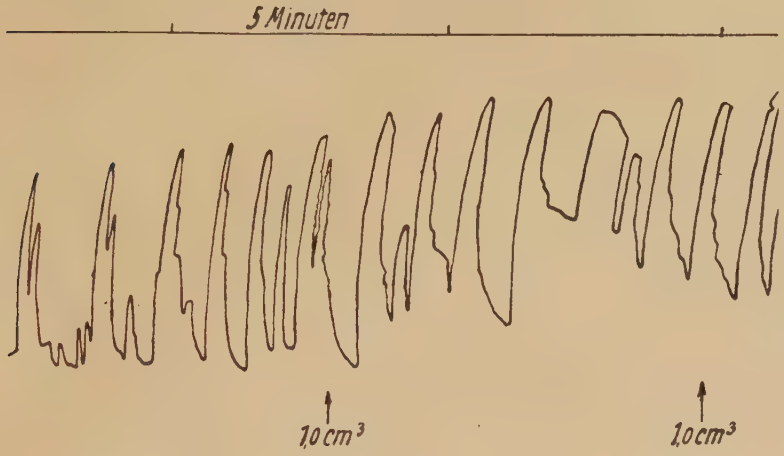

Abb. 6

Bei Versuchen mit dem Uterus in der ersten Schwangerschaftshälfte zeigt sich neben dieser Wirkung auf den Tonus der Muskulatur auch eine fördernde Wirkung auf die Größe der Kontraktionen. Dabei sind allerdings recht große Gaben des Infuses notwendig.

Abbildung 7 zeigt Ausschnitte eines solchen Versuches.

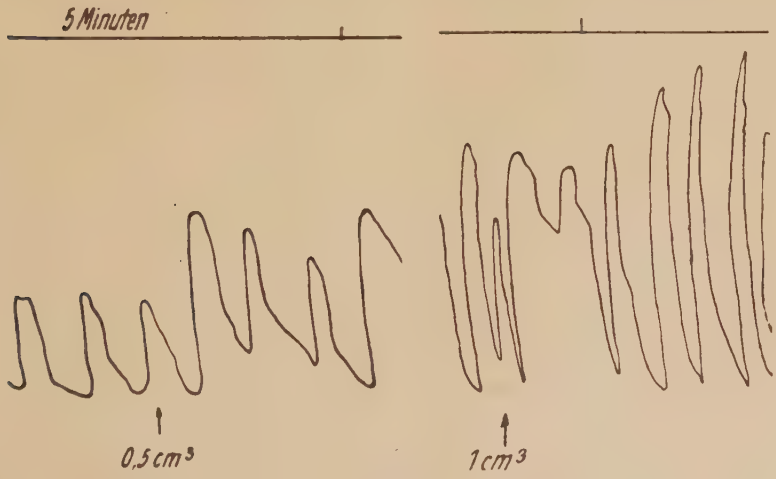

Abb. 7

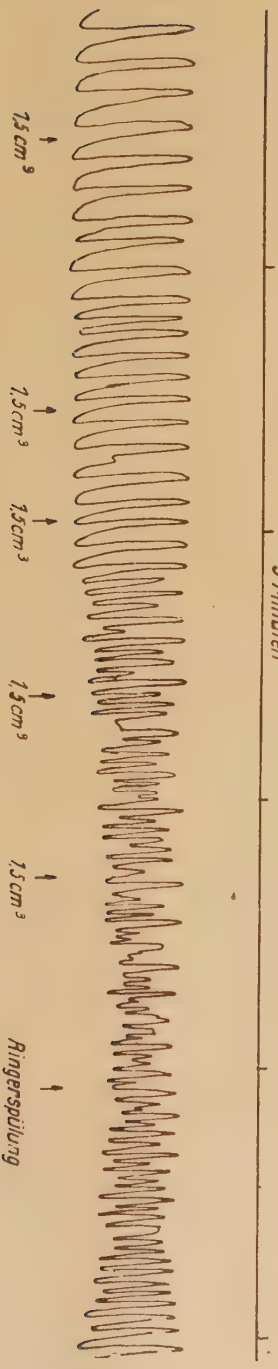

Abb. 8

Hier wurden die Uteruskontraktionen nach einer Gabe von 0,5 ccm auf 100 ccm Ringerlösung schon deutlich größer. Nach weiteren Gaben von 0,5 und 1,0 ccm nimmt der Tonus der Muskulatur vorübergehend stark zu. Schließlich rufen zwei Gaben von je 1,0 ccm nach erneuten Tonusschwankungen Kontraktionen von zwei- bis vierfacher Größe der ursprünglichen Kontraktionen hervor.

c) Das *Dekokt* kann in keinem Fall eine Verstärkung der Uteruskontraktionen hervorrufen. Regelmäßig zeigt sich jedoch am *graviden* und am *nicht graviden Uterus* nach Gaben von zusammen 4 bis 6 ccm Dekokt auf 200 ccm eine Tonuszunahme, wobei gleichzeitig die Kontraktionen kleiner und unregelmäßiger, aber auch lebhafter werden. Diese Wirkung wird durch Ringerspülung bei allen Versuchen allmählich wieder aufgehoben, und nach einigen Minuten ist die Uterustätigkeit wieder die gleiche wie bei Beginn der Versuche. Abbildung 8 zeigt einen Ausschnitt eines solchen Versuches.

Nach einer Gabe von 1,5 ccm Dekokt auf 100 ccm Ringerlösung folgen die Kontraktionen noch ganz regelmäßig aufeinander. Fünf Minuten später tritt nach zwei Gaben von 1,5 ccm die Wirkung langsam ein. Die Fußpunkte der Kontraktionen liegen höher, die Kontraktionen erfolgen nicht mehr

regelmäßig; weiterhin treten Pendelbewegungen auf. Zwei weitere Gaben von 1,5 ccm verstärken die Wirkung.

Auch bei den Versuchen mit dem Dekokt zeigt sich der *gravide Uterus viel empfindlicher;* die Wirkung tritt schon bei einer einzigen Gabe von 1,5 auf 100 ccm ein.

Versuche am Ratten-Uterus.

Bei diesen Versuchen wurde die Wirkung von *Fluidextrakt* und *Emulsion* des ätherischen Oeles im *Interöstrus* und *Oestrus* sowie am *Organ des kastrierten* Tieres beobachtet.

Nach Untersuchungen von Evans (36) und seinen Mitarbeitern dauert der *östrale Zyklus* bei der Ratte im Mittel 4—6 Tage, wobei fünf Stadien unterschieden werden:

1. Follikelwachstum: Dauer 12 Stunden.
2. Eireife: Dauer 27 Stunden.
3. Ovulation (Oestrus): Dauer wenige Stunden.
4. Corpora lutea: Dauer schwankend.
5. Diöstrus: Dauer Rest der Zeit.

Diese fünf Stadien lassen sich mit Hilfe des *Allan-Doisy*-Testes im Scheidenabstrich nachweisen. Der Oestrus ist durch große verhornte Vaginalepithelien (Schollen) gekennzeichnet, während im Diöstrus Leukozyten und Epithelien vorhanden sind. Die kurze Dauer des Oestrus macht es jedoch schwierig, am normalen Tier den Uterus in diesem Stadium zu gewinnen. Daher wurden für die Uterusversuche im Oestrus kastrierte Tiere verwendet. Diese kastrierten Tiere wurden mit *Oestradiolbenzoat* behandelt, wobei den Tieren in drei Dosen, auf 12 Stunden verteilt, 1 ccm = 5 Gamma = 20 Ratteneinheiten in öliger Lösung subkutan verabreicht wurde. Die Tiere wurden teils am 2. Tag, teils am 4. Tag nach der Behandlung zu den Versuchen benutzt. Die Tätigkeit des Uterus ist im Oestrus und Diöstrus verschieden (vgl. Seel l. c.). Blaier (37) beobachtete, daß beim Rattenuterus die Kontraktionen kurz vor und während des *Oestrus sehr träge sind.* Dabei ändert sich der Ablauf der einzelnen Kontraktionen wenig, während die Ruhepause zwischen den Kontraktionen größer wird. Im Oestrus beobachtete er 24 Kon-

traktionen in der Stunde und im Interöstrus 78 Kontraktionen. Bei meinen Versuchen am Uterus der kastrierten Tiere, bei denen künstlich ein Oestrus erzeugt war, zeigte sich ebenfalls, daß die Kontraktionen entsprechend den Beobachtungen Blaiers bdeutend seltener erfolgen als im Interöstrus. Gleichzeitig war jedoch auch der Ablauf der einzelnen Kontraktionen verzögert (siehe Abbildung 10: Versuch im Oestrus und Abbildung 9: Versuch im Interöstrus).

Am 2. Tag nach der Behandlung mit Oestradiolbenzoat war der sonst kleine Uterus der kastrierten Tiere groß, die beiden Hörner breit und lang, die Muskulatur etwas glasig durchscheinend; es bestand eine starke Hyperämie. Im Vaginalabstrich fanden sich Schollen. Bei den am 4. Tag nach der Behandlung getöteten Tieren waren die Erscheiungen am Uterus im Abklingen; im Abstrich waren jedoch noch sehr reichlich Schollen vorhanden. Die Tätigkeit der Muskulatur war in dieser Zeit wieder lebhafter und kräftiger.

Im Stadium der Eireife, das zufällig bei einem Versuch angetroffen wurde, folgen die Kontraktionen zwar langsamer aufeinander als im Interöstrus, sie sind jedoch sehr kräftig.

a) Die *Emulsion* hemmt in allen Versuchen die Kontraktionen der Uterusmuskulatur, in manchen Fällen tritt gleichzeitig eine Tonussteigerung ein. — Schon 2—6 Tropfen der Emulsion auf 200 ccm der Suspensionsflüssigkeit rufen diese Wirkung hervor, die durch weitere Gaben noch verstärkt werden kann. Nach Ringerspülung kommt es in fast allen Fällen wieder zu besseren und größeren Kontraktionen der Muskulatur.

Abbildung 9 zeigt die Kurve eines Versuches im *Interöstrus.*

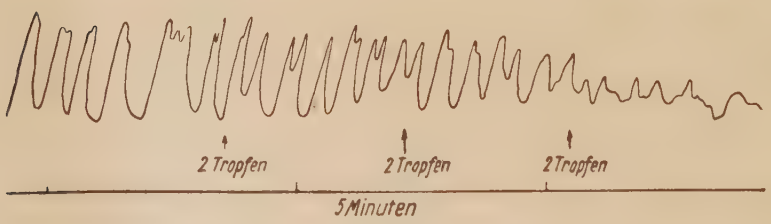

Abb. 9

Nach drei Gaben von 2 Tropfen Emulsion werden hier die Kontraktionen ganz klein und unregelmäßig.

Abbildung 10 zeigt die Kurve eines Versuches im Oestrus.

Abb. 10

Man erkennt deutlich den veränderten Ablauf der Kontraktionen, die unter der Wirkung der Emulsion immer kleiner werden und schließlich ganz ausbleiben. Nach einer Ringerspülung treten die Kontraktionen erneut auf.

Am *kastrierten* Uterus hören im allgemeinen schon nach einem Tropfen Emulsion des ätherischen Oeles Kontraktionen der Muskulatur auf; der Tonus wird dabei stark erhöht, und es erfolgt eine Kontraktur. Nach einer Ringerspülung sinkt der Tonus meist rasch; die Kontraktionen des Uterus beginnen von neuem (siehe Abb. 11).

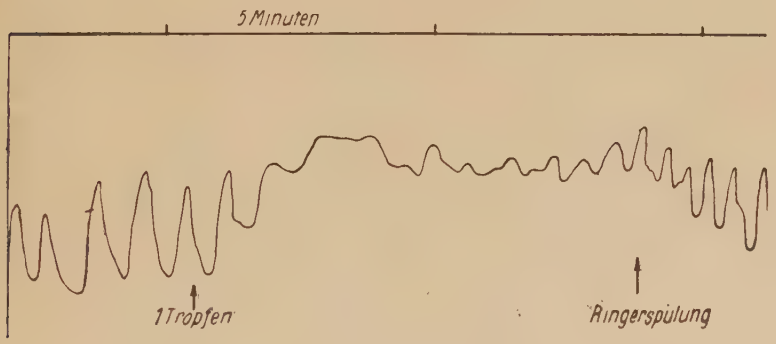

Abb. 11

b) Der *Fluidextrakt* wirkt nicht ganz einheitlich. Neben einer nur hemmenden Wirkung auf die Kontraktionen des Uterus bei einer kleineren Zahl von Versuchen tritt bei der Mehrzahl der Versuche am Uterus der *kastrierten* und *nicht kastrierten* Ratten eine meist vorübergehende, selten länger anhaltende *Tonuszunahme* ein. Besonders deutlich ist diese Tonusschwankung am kastrierten Uterus. Abbildung 12 gibt einen Ausschnitt eines solchen Versuches.

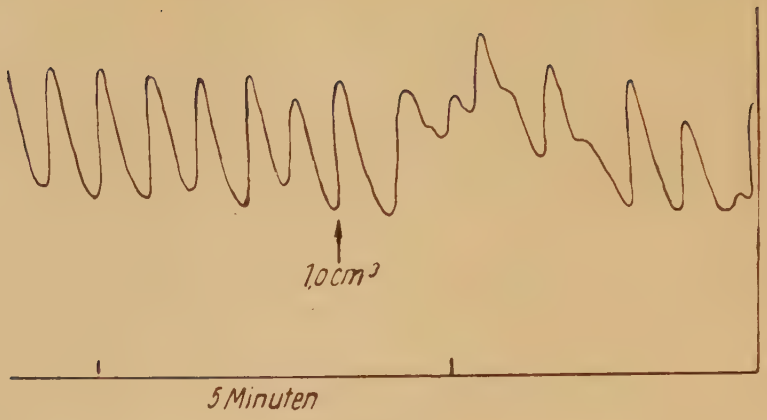

Abb. 12

Nach Zugabe von 1,0 ccm Extrakt auf 200 ccm Ringerlösung nimmt vorübergehend der Tonus zu. Durch erneute Gaben kann bei diesem Versuch noch mehrmals eine starke *Tonussteigerung* hervorgerufen werden.

Im Oestrus werden unter der Wirkung des Fluidextraktes die Uteruskontraktionen bei allen Versuchen kleiner und seltener.

Bei den Uterusversuchen zeigen somit die Zubereitungen der Wacholderbeeren eine recht unterschiedliche Wirkung. Alkoholischer Extrakt und Infus verstärken die Kontraktionen der Uterusmuskulatur, insbesondere des graviden Uterus. Anders wirkt das Oleum Juniperi. Unter seinem Einfluß werden die Kontraktionen des Rattenuterus im Interöstrus und Oestrus kleiner und hören nach größeren Gaben ganz auf. Ferner ruft das Oleum Juniperi am Uterus der kastrierten Ratte eine sehr deutliche Tonussteigerung hervor.

Tonussteigerungen bewirken ebenfalls das Dekokt, besonders am graviden Uterus der Maus, und der Fluidextrakt am Uterus der kastrierten und nicht kastrierten Ratte. Die unterschiedlichen Wirkungen der Wacholderbeerzubereitungen dürften durch ihren verschiedenen Gehalt an ätherischem Oel begründet sein.

Zusammenfassung.

Ein Ueberblick über das Ergebnis der vorstehend beschriebenen, mit verschiedenen Zubereitungen der Wacholderbeeren ausgeführten Untersuchungen an Darm und Uterus ergibt folgendes:

Der *alkoholische Extrakt regt* die *Peristaltik* des Darmes *an, fördert* und *regularisiert* die *spontanen Bewegungen* der Uterusmuskulatur.

Das *Infus* ruft beim Darm ebenfalls eine leichte *Erregung* hervor. Auf den Uterus wirkt es besonders *während* der *Gravidität,* in der sich der *Uterus allgemein empfindlicher gegenüber der Einwirkung* der *Wacholderbeerenextrakte* zeigt. Die spontanen Kontraktionen werden angeregt. Tonussteigerung wird stets hervorgerufen. —

Das *Dekokt* zeigt eine *lähmende* Wirkung auf die Darmtätigkeit. Beim Uterus wird sowohl am *graviden* wie am *nicht graviden* Organ eine *Tonuszunahme* hervorgerufen. Gleichzeitig werden die Kontraktionen kleiner.

Der *Fluid-Extrakt* wirkt *erregend* auf die *Tätigkeit* des *Darmes,* die spontanen Kontraktionen des *Uterus* werden *kleiner* und der Tonus, besonders am Organ der *kastrierten* Tiere erhöht.

Das *ätherische Oel hemmt* die Peristaltik des Darmes und die Kontraktionen des Uterus. Damit gleichzeitig tritt oft, sowohl am Darm wie beim Uterus eine *Tonussteigerung* ein, die den *Charakter einer Kontraktur* erhält, besonders deutlich am Uterus der *kastrierten Ratte.* Die wirksamen Dosen lagen bei der Zubereitung der Beeren wesentlich höher als bei der Emulsion des Oleum Juniperi.

Die Verordnung der Wacholderbeeren (Paracelsus) als ein die Verdauung förderndes Mittel erscheint nach dem beobachteten Einfluß von alkoholischem Extrakt, Fluidextrakt und Infus auf die Peristaltik des Darmes begründet. Hingegen wirkt das Dekokt auf die Darmtätigkeit immer hemmend. Die von v. Haller beobachtete karminative Wirkung der Wacholderbeeren, die auf einem leicht narkotischen Einfluß der Wacholderbeerzubereitungen beruhen mag, wäre somit bei der Anwendung des Dekokts erklärlich.

Die beschriebene Wirkung des alkoholischen Extraktes und des Infuses auf den *nicht* graviden und den empfindlicheren *graviden* Uterus dürfte den von Hippokrates gegebenen Heilanzeigen bei der Schwangerschaft und Geburt entsprechen.

Die bei unseren Uterusversuchen beobachteten Tonusschwankungen und Tonussteigerungen, die oft den Charakter einer Kontraktur besitzen, lassen jedoch einen schädlichen Einfluß der Wacholderbeeren auf die Frucht im Uterus durchaus als möglich erscheinen. Besonders mag gleichzeitig eine Reizung der Nieren durch das ätherische Oel sowie die Erregung der Darmperistaltik bei einem empfindlichen Uterus die Möglichkeit eines Abortes befürchten lassen.

Aus diesem Grunde sollte in der Praxis die Verordnung der „Species diureticae" bzw. anderer Juniperuszubereitungen während der Schwangerschaft zweckmäßig unterbleiben.

Herrn Stabsarzt Doz. Dr. med. habil. Hans Seel, der die Anregung zu dieser Arbeit gab und mich mit seinem Rat oft fördernd unterstützte, sei an dieser Stelle mein aufrichtiger Dank ausgesprochen.

Literatur.

1. Kötter: zit. nach Jahresberichte der Pharmazie 1931, Bd. 66, S. 38.
2. Lendner: zit. nach Jahresberichte der Pharmazie 1903, Bd. 38, Seite 44.
3. Heinrich Marzell: Pflanzen im deutschen Volksleben, S. 42; Eugen Diedrichs, Jena 1925.
4. Madaus: Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Abt. I, Heilpflanzen, Bd. 2.
5. Hippokrates: sämtliche Werke übers. von Fuchs, Bd. 3, S. 289, 293, 313, 350, 356, 360, 373, 380, 433, 461, 466, 577, 612.
6. Dioskurides: l. c. 4.
7. Cato: de re rustica, l. c. 4.
8. hl. Hildegard causae et curae, S. 165.
9. Fuchs: l. c. 4.
10. Vogtel: l. c. 4.
11. Paracelsus: sämtliche Werke, Bd. 1, S. 608, 722, 932; Bd. 2, S. 433, 608; Bd. 3, S. 208, 635, 749, 847.
12. Bock: Kreuterbuch 1565, S. 394, l. c. 4; Matthiolus: New Kreuterbuch 1626, S. 30 C.; Weinmann: Phytanthoza iconographica, Regensburg 1742. Bd. 3, S. 191, 1. c. 4.
13. v. Haller: Medizin. Lexikon 1755, S. 841.
14. Hufeland: Enchiridion medicum, 5. Auflage, S. 398, 328, 620.
15. Clarus: Handbuch der spec. Arzneimittel 1860, S. 1103, l. c. 4. Osiander: Volksarzneimittel, S. 118, 173, 182, 222, 242, 330, 471, 532, l. c. 4.
16. Kneipp: Großes Kneippbuch, S. 974, München 1935.
17. Lewin: Nebenwirkungen der Arzneimittel, S. 573, 1899, 3. Aufl.
18. Johannessohn: Zeitschr. für die ärztliche Fortbildung, Bd. 28, S. 53, Nr. 352.
19. Freund: Inaugural-Dissertation Bern 1937, Beitrag zur Kenntnis der Inhaltsstoffe der Wacholderbeeren.
20. Wehmer: Pflanzenstoffe botanisch - systematisch bearbeitet, Bd. 1, S. 44, Jena 1929.
21. Steer: Buchners Repetitorium 1857, l. c. 19.
22. Palazzo u. Alinari: l. c. 19, Annali del R. Instituto superiore forestale nazionale VI 11.
23. Straub: D.R.P. 472 540 Klasse 120 Gruppe 26, l. c. 19.
24. Douglas Cow: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 69, S. 393.
25. Herre: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 184, S. 710.
26. Meyer: Pflanzliche Therapie, Verl. Thieme, Leipzig 1935.
27. Bonsmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 179, S. 620.
28. Vollmer u. Giebel: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 190, S. 522.

29. C. A. Rojahn u. E. Wirth: Jahresberichte der Pharmazie, Bd. 67, S. 290, 1932.
30. Klare: zit. nach Kroeber neuzeitliches Kreuterbuch, Bd. 1, S. 378, Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1937.
31. Kehrer: Arch. f. Gynäkologie, Bd. 81, S. 160, 1907.
32. Rosemann: Zeitschr. für die gesamte experimentelle Medizin, Bd. 29, S. 337, 1922.
33. Seel: Physiologie und Pharmakologie der Uterusbewegungen, Ergebnisse der gesamten Medizin, Bd. 19, S. 325, 1934.
34. Holste: Arch. f. exp Path. u. Pharm., Bd. 96, S. 1—20, 1922.
35. Seel: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 145, S. 1 und Zeitschr. f. d. experimentelle Medizin, Bd. 68, S. 238, 1929.
36. Evans: zit. nach Seel, Lehrbuch der klinischen Pharmakologie, zur Zeit im Druck.
37. Blaier: Anatomical Record Vol. 23, Nr. 1, S. 9, Philadelphia, 1922.

Lebenslauf.

Am 16. Oktober 1914 wurde ich in Karlsruhe i. B. als Sohn des damaligen Großh. Regierungsrates und Hauptmann der L. Otto Leers und seiner Ehefrau Maria geb. Beck geboren. In Karlsruhe besuchte ich die Vorschule und das humanistische Gymnasium. Im Sommer 1931 übersiedelte ich mit meinen Eltern nach Berlin, wo ich am staatlichen Kaiserin-Augusta-Gymnasium Ostern 1934 die Reifeprüfung bestand. Nachdem ich meiner Arbeitsdienstpflicht genügt hatte, begann ich im Wintersemester 1934/35 das Studium der Medizin an der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin. Im Sommer 1936 genügte ich meiner Wehrpflicht und wurde beim I. R. 67 ausgebildet.

Am 19. März 1937 bestand ich in Berlin die ärztliche Vorprüfung. Auch während des klinischen Teiles meines Studiums, das ich mit dem Sommersemester 1939 beendete, blieb ich in Berlin. Ich begann nun am 14. 7. 39 das Staatsexamen, mußte es jedoch Ende August abbrechen, da ich zum Heeresdienst einberufen wurde. Am 13. 9. 39 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Am 27. 9. 39 wurde ich zum Unterarzt befördert und leiste zur Zeit Dienst bei der Wehrmacht.